Aus dem pathologischen Institut der K. Universität München
Professor Dr. M. Borst.

Kasuistischer Beitrag zur Lehre von der Haemophilie.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfaßt und einer
hohen medizinischen Fakultät
der
KGL. BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN
vorgelegt von

Hermann Lorenz
Medizinalpraktikant aus Nürnberg.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

München 1912
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. M. BORST.

Kasuistischer Beitrag zur Lehre von der Haemophilie.

Zu einer der ältesten Lehren in der Heilkunde gehört wohl die von den „Blutflüssen". Unter den zu Blutungen neigenden Individuen fielen solche auf, bei denen diese Blutungen nicht im Laufe einer Krankheit auftraten, sondern die aus voller Gesundheit plötzlich, sei es infolge eines geringfügigen Traumas, sei es ohne jeden sichtbaren äußeren Anlaß, von einer unstillbaren Blutung befallen wurden, die sie oft an den Rand des Grabes brachte, ja nicht selten ihren Tod durch Verblutung herbeiführte. Ferner machte man die Beobachtung, daß meist in der Familie dieser Individuen oder bei deren Vorfahren schon derartige schwere Blutungen vorgekommen waren, daß dabei fast nur männliche Mitglieder der Familie von dieser Krankheit befallen wurden, und daß diese Individuen oft schon in frühester Kindheit unter diesem Uebel zu leiden hatten.

Die erste Nachricht über diese „Bluterkrankheit" finden wir in dem Manuskripte des 1107 in Cordova gestorbenen arabischen Arztes Abulcasem Khalaf Ebn-Abbas Alzaharavi, der von unstillbaren traumatischen, bei den männlichen Mitgliedern gewisser Familien eines Dorfes auftretenden Blutungen berichtet. Die Mitteilung des nächsten Falles findet sich erst in dem 1539 erschienenen Buche des Alexander Benediktus. Dann folgt 1674 ein Fall bei Höchstetter und einer aus dem Jahre 1729 bei Heberden. Den ersten Versuch die Ursachen der Haemophilie zu erklären macht Gaubius in seiner 1770 ins Französische übersetzten „Pathologie", indem er eine mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes annimmt. Die ersten zuverlässigen Nachrichten über Bluterfamilien erhalten wir 1784 von dem Engländer Fordyce, ferner 1793 von einem unbekannten Verfasser in den in Westfalen erschienenen medizinischen Ephemeriden und 1798 von dem deutschen Arzte Rave. Mit Beginn des 19. Jahrhunderts werden die Veröffentlichungen über Haemo-

philie zahlreicher, und das Krankheitsbild wird in den grösseren Werken über spezielle Pathologie von Frank, Reil und Richter, sowie in den Lehrbüchern der gerichtlichen Medizin jener Zeit beschrieben. 1803 erhalten wir durch den amerikanischen Arzt Otto die ersten Nachrichten über amerikanische Bluterfamilien. 1820 gibt Nasse die erste Uebersicht des vorhandenen Materials mit 11 Familien und in den Jahren 1820 bis 1830 erscheinen die ersten Dissertationen, sowie eine Arbeit von Rieken über dieses Thema. In der Folgezeit war besonders Schönlein, der den Namen Haemophilie einführte, mit seinen Schülern Canstatt und Fuchs um die Erforschung der Haemophilie bemüht. In Frankreich beschäftigten sich Grandidier 1832 und Lebert 1837, in England Wickham Legg 1832 mit der Haemophilie. 1839 sind bereits 46 Bluterfamilien bekannt und 1846 berichtet der Schweizer Arzt Vieli über die zwei großen Bluterfamilien zu Tenna in Graubünden, in denen 1770 die ersten Fälle von Haemophilie vorkamen. Die erste Monographie über die Haemophilie lieferte 1849 Wachsmuth mit gegen 100 Bluterfamilien und zu gleicher Zeit bearbeitete als erster Lange statistisch die Haemophilie. Die nächste Bearbeitung mit 152 Bluterfamilien unternahm 1854 Virchow, und 1855 veröffentlichte Grandidier seine Monographie, die, als sie 1877 in zweiter Auflage erschien, 194 Bluterfamilien mit 630 einzelnen Blutern enthielt. Von den nun folgenden Dissertationen sind besonders die von Lemp 1857, Gavoy (Straßburg) 1861, Otte 1862, Assmann 1869, Reinert 1869 und Simon (Paris) 1874 zu erwähnen, sowie die 1872 erschienene Monographie von Wickham Legg. Bemerkenswert sind ferner die Arbeiten von Mac Cormak 1875, Lossen 1876 und Kehrer 1876, bei deren Berücksichtigung die Zahl der bis zu diesem Zeitpunkte bekannt gewordenen Bluterfamilien 200 und die der einzelnen Bluter 657 beträgt. 1883 veröffentlicht der Franzose Vulpian einen Fall von erworbener Haemophilie und der Amerikaner Dunn beschreibt einen Fall dieser Krankheit bei einer Frau. Hayem 1884 sucht als erster eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei Haemophilie nachzuweisen. Als wertvolle Arbeiten auf diesem Gebiete

folgen dann die von Wright 1895, Klippel und Lhermite 1904, Morawitz 1905 und 1908, Sahli 1905 und 1910. 1905 veröffentlicht Lossen den Stammbaum der Familie Mampel, mit der er sich bereits 1876 und vor ihm Chelius 1827 und Mutzenbecher 1841 beschäftigt hatten. Von den sonst in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten über Haemophilie sind besonders die von Carrière 1907, Labbé 1907 bis 1910 und 1912, Nolf 1908 bis 1911 und Weil 1905 bis 1911 zu erwähnen.

So sehen wir, wie das Interesse für die Haemophilie stetig zugenommen hat.

Frühzeitig war man bemüht das Wesen dieser Krankheit aufzuklären. Den ersten Versuch machte, wie bereits erwähnt, Gaubius. Seine der heutigen Anschauung so auffallend ähnliche Ansicht wurde jedoch wieder fallen gelassen, und man kam zu der Auffassung, daß es sich nicht um eine Erkrankung des Blutes, sondern um eine anormale Form anderer Krankheiten handle. So dachten an Gicht Consbruch, Elsässer, Krimer, Nasse und besonders Rieken und an Skrofulose Schliemann und Heyfelder, wobei dieselben weniger die Aehnlichkeit der Symptome und des Verlaufes dieser Krankheiten dazu bestimmte als der Umstand, daß sie in den Familien der Bluter, sei es bei den Blutern selbst, sei es bei deren Vorfahren, diese Krankheiten besonders oft beobachtet zu haben glaubten. Als eine anormale Form des Skorbutes faßten die Haemophilie auf Vogel, Rave, Johannsen und Koch, der „Cyanose" Nasse, Meckel und Schönlein, des Rheumatismus Simon.

Die Annahme einer Verwandtschaft mit Gicht und Skrofulose, sowie mit „Cyanose" wurde am frühesten fallen gelassen, und man kam vom humoralpathologischen Standpunkte wieder auf eine Aenderung in der Blutmischung zurück, indem man einen Mangel an Fibrin und Blutkörperchen annahm, der seinerseits eine mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes, sowie Neigung zu „Dissolution" desselben zur Folge haben sollte. Diesen Zustand des Blutes hielt man für eine angeborene Hemmungsbildung desselben und verglich die dabei bestehende Blutmischung mit der der Wale. Lange Zeit fand diese Theorie Anerkennung; sie wurde zuerst von

Nasse und Meckel, denen sich Gavoy anschloß, auf Grund in diesem Sinne ausgefallener chemischer und morphologischer Blutuntersuchungen aufgestellt.

Da man jedoch der Ansicht war, daß eine fehlerhafte Blutmischung nicht an und für sich die spontanen haemophilen Blutungen bedingen könne, sondern letztere nur infolge Ernährungsstörungen der Gefäßwandungen bei gleichzeitiger abnormer Zerreißlichkeit derselben entstehen könnten, verließ man diese Theorie und suchte unter dem Einflusse der Cellularpathologie die Ursachen der Haemophilie in verschiedenen Abnormitäten des Gefäßsystems, so Autenrieth, Wedemeier, Meinel, Stöhr, Wachsmuth, Skoda und Oppholzer. Einige von ihnen nahmen gestützt auf makroskopische und mikroskopische Befunde eine abnorme Dünnwandigkeit und Zerreißlichkeit der Kapillaren an. Andere waren der Ansicht, daß daneben noch weitere anormale Verhältnisse wie z. B. gesteigerter Blutdruck mit im Spiele seien; für letzteren sprach die in einigen Fällen gefundene Hypertrophie des linken Ventrikels. Für Virchow gab den Anlaß dieser Anschauung, nachdem er vorher infolge wiederholt bei Sektionen gefundener Milzvergrößerung dieses Organ als Ausgangspunkt der Haemophilie in Betracht gezogen hatte, sich anzuschließen der von Lemp mitgeteilte Sektionsbefund einer abnormen Enge der Arterien, besonders der Aorta bei einem Bluter. Immermann nahm zwar gleichfalls ein Mißverhältnis zwischen Blutmenge und Kapazität des Gefäßsystems an, hielt aber für die Ursache desselben eine bei der Haemophilie vorhandene wahre Plethora. Andere endlich faßten die Haemophilie als eine Neurose des vasomotorischen Nervensystems auf, so Tamme Beth, Martin, Reinert und Otte, und zwar nahmen die einen eine gesteigerte Innervation und dadurch bewirkte Druckerhöhung an, die anderen eine verminderte und dadurch hervorgerufene lähmungsartige Widerstandslosigkeit der Gefäße sowohl gegen Druckschwankungen innerhalb des Gefäßsystems, als gegen Insulte von aussen. Skoda und Oppholzer vereinigten diese neuropathische Theorie mit der von einer abnormen Dünnwandigkeit der Gefäße. Schließlich fand auch eine Kombination der Theorie von Abnormi-

täten des Gefäßsystems mit der von Veränderungen des Blutes statt, so bei Blagden, Miller, Smethurst, Donkerslot, Rokitanski und Fuchs. Und Grandidier endlich zog zur Erklärung der Ursachen der haemophilen Blutungen so ziemlich sämtliche der eben erwähnten Theorien heran.

Allmählich kam man wieder darauf zurück, die Ursachen für die Haemophilie in Veränderungen des Blutes und zwar in einer mangelhaften Gerinnbarkeit zu suchen. Alle in dieser Richtung angestellten Versuche zeitigten jedoch kein befriedigendes Ergebnis; erst die Arbeiten von Sahli 1905 und von Weil 1906 und 1907 brachten den experimentellen Nachweis dieser Theorie. Sahli fand eine Verlangsamung der Gerinnung des haemophilen Blutes, die jedoch einerseits bei längerer Dauer der Blutung, andererseits bei Zusatz von Blutserum eines normalen Menschen abnahm, ja selbst ganz aufgehoben werden konnte.

Bevor ich auf die Erklärung dieses Befundes eingehe, will ich kurz die Grundzüge der Lehre von der Blutgerinnung anführen. Nach Alexander Schmidt und Hammarsten kommt die Blutgerinnung dadurch zustande, daß ein im Blutplasma gelöster Eiweißkörper, das Fibrinogen, durch das im strömenden Blute fehlende und erst entstehende Fibrinferment in das schwer lösliche Fibrin übergeführt wird. Es handelte sich nun darum den Vorgang bei der Bildung des Fibrinfermentes zu erforschen. Die Arbeiten von A. Schmidt, Arthus, Fuld-Spiro und Morawitz auf diesem Gebiete führten zu folgendem Ergebnisse: Im Plasma des strömenden Blutes befindet sich ein fermentähnlicher Körper, das Thrombogen. Ein zweiter fermentähnlicher Körper, die Thrombokinase, wird beim Zerfall der geformten Elemente des Blutes, besonders der Blutplättchen frei. Durch das Zusammenwirken des Thrombogens mit der Thrombokinase entsteht dann bei anwesenden ionisierten Kalksalzen das Fibrinferment, das Thrombin. Weitere Arbeiten von Rauschenbach, Morawitz, Nolf u. a. ergaben, daß die Thrombokinase beim Zerfalle nicht nur geformter Elemente des Blutes, sondern wahrscheinlich auch anderer Zellen des Körpers gebildet wird.

Von diesen Tatsachen ausgehend kommt Sahli zu dem Schlusse, daß die verminderte Gerinnbarkeit des haemophilen Blutes auf eine Anomalie bei der Bildung des Fibrinfermentes zurückzuführen ist, und zwar nimmt er an, daß die zur Bildung des Fibrinfermentes nötige Thrombokinase entweder zu langsam oder in zu geringer Menge von den in Betracht kommenden Zellen geliefert wird. — Wie oben bereits erwähnt hatte Sahli gefunden, daß während der Blutung die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes immer geringer wird, ja daß schließlich sogar eine normale bis gesteigerte Gerinnungsfähigkeit vorhanden ist. Die Tatsache, daß trotzdem die Blutung fortdauert, sucht Sahli ebenfalls mit einer mangelhaften Thrombokinasebildung zu erklären, die jedoch hierbei nicht von den Blutzellen, sondern von den Endothelien des verletzten Gefäßes ausgeht. Dieser Umstand führt Sahli schließlich zu der Annahme, daß es sich bei der Haemophilie um die durch den Keim vererbbare, fehlerhafte Eigenschaft nicht genügend Thrombokinase abzugeben nicht nur der Blutzellen und Gefäßendothelien, sondern sämtlicher Zellen des Organismus handelt.

Weil kommt in seinen 1905, 1906 und 1907 erschienenen Arbeiten wie Sahli zu dem Ergebnisse, daß es sich bei der Haemophilie um eine mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes handle, führt letztere jedoch auf eine Vermehrung der im Blute vorhandenen gerinnungshemmenden Substanzen zurück.

Auch Morawitz fand eine verlangsamte Blutgerinnung bei der Haemophilie und wies zugleich nach, daß es sich dabei jedoch nicht um eine Vermehrung der gerinnungshemmenden Substanzen handelt, sondern daß im Gegenteil, wenigstens in dem von ihm untersuchten Falle, diese Substanzen im haemophilen Blute fehlen oder doch in geringerer Menge vorhanden sind. Ferner erbrachte er den experimentellen Nachweis für die von Sahli aufgestellte Hypothese, daß Mangel an Thrombokinase die Ursache der abnormen Bildung des Fibrinfermentes sei. Morawitz legt sich nun, wohl in Anbetracht der bei Haemophilen auftretenden spontanen Blutungen, die Frage vor, ob außer dieser Anomalie des Blutes nicht vielleicht auch Gefäßveränderungen, wie abnorme Durchlässigkeit, bei den haemophilen Blutungen an-

zunehmen seien, kommt aber bei seinen Versuchen zu keinem befriedigenden Ergebnisse.

Sahli erbrachte in seiner 1899 erschienenen Arbeit nun ebenfalls den experimentellen Nachweis für seine 1895 aufgestellte Annahme, daß die verminderte Gerinnbarkeit des haemophilen Blutes auf einem Mangel an Thrombokinase beruht, und beweist ferner, daß es die zelligen Elemente des Blutes sind, denen dieser Defekt anhaftet.

Zu einer im Prinzipe ähnlichen Auffassung von dem Wesen der Haemophilie kommt auch Nolf, obwohl er von einer ganz anderen, von ihm selbst aufgestellten Gerinnungstheorie ausgeht und seine Ansichten auf anders geartete Untersuchungen stützt. Er ist jedoch der Ansicht, daß die Thrombokinase, bezw. nach seiner Terminologie das Thrombozym nur von den Leukocyten und Blutplättchen und den Gefäßendothelien, nicht von sämtlichen Körperzellen geliefert wird.

Von den bei der Gerinnung in Betracht kommenden Bestandteilen des Blutes wurden zur Erklärung der verminderten Gerinnungsfähigkeit des haemophilen Blutes außer dem Fibrinferment bezw. der Thrombokinase auch die Kalksalze herangezogen. Sahli und Weil kamen sowohl auf experimentellem Wege als durch therapeutische Erfolge zu der Ansicht, daß die Kalksalze und zwar das Chlorkalzium die Gerinnung des haemophilen Blutes beschleunigen, was Wright bereits für das normale Blut nachgewiesen hatte. Auch de Stella tritt für eine durch Kalksalzmangel verursachte Form der Haemophilie ein, bei der er durch Gaben von Kalksalzen gute Erfolge erzielte. Anderer Ansicht sind Morawitz und Lossen, die annehmen, daß der Kalksalzgehalt des Blutes bei der Haemophilie keine Anomalie aufweist.

Beim Versuche die haemophilen Blutungen zu erklären, dachte man außer an diese chemischen Veränderungen des Blutes auch an Aenderungen der quantitativen Zusammensetzung der körperlichen Blutbestandteile. Wright, Sahli und Weil fanden auch eine leicht verminderte oder normale Gesamtleukocytenzahl mit relativer Lymphocytose, während sich bei den Untersuchungen von Litten, Nolf und Mora-

witz normale Leukocytenzahlen sowohl der Gesamtmenge als der einzelnen Arten ergaben. Ob bei der Haemophilie eine Vermehrung der Blutplättchen vorliegt, ist noch nicht sicher.

Nach dem gegenwärtigen Stande der Ansichten scheint also ein Mangel an Thrombokinase das wichtigste Moment in der Pathogenese der Haemophilie zu sein.

War am Lebenden bei den Untersuchungen über die Ursachen der Haemophilie das Blut das gegebene Objekt, so waren es an der Leiche vor allem die Gefäße, denen man von jeher bei Sektionen besondere Aufmerksamkeit zuwandte. Zwar finden sich in der Literatur nur spärliche Angaben über exakte Sektionsbefunde bei Haemophilen, doch enthalten dieselben manches Bemerkenswerte. Blagden war der erste, der bei einem jungen Manne eine Veränderung an den Gefäßen und zwar eine ungewöhnliche Dünnwandigkeit der Arterien fand; die Wand der Arteria temporalis und der Aeste der Carotis externa soll so dünn wie die einer Vene und fast durchsichtig gewesen sein. Den nämlichen Befund erhob Wilson bei einem 3½jährigen Knaben, dessen Arterienwandungen halb so dick als normale waren, und Güntner an der Carotis eines Haemophilen. Hooper fand bei einem 25jährigen Bluter im ganzen Verlaufe der Arteria radialis und ihrer Aeste zahlreiche durchsichtige Stellen; Fischer bei einem 18jährigen Bluter sehr dünne und durchsichtige Arterien; Schünemann bei einem 21-jährigen Manne, der sich nach einer Zahnextraktion verblutete, die Wände der großen Arterien an einzelnen Stellen ungewöhnlich dünn, ganz schlaff und transparent, und Gavoy bei einem 14jährigen Bluter verdünnte Wände der Arteria pulmonalis. Buhl fand bei der mikroskopischen Untersuchung eines Hautstückchens von einem 54jährigen Bluter ein „übermäßiges Wachstum der Capillargefäßschlingen, sowie ungemeine Vermehrung und amyloide Umwandlung der Kerne ihrer Wandungen“; beeinträchtigt wird der Wert dieses Befundes freilich dadurch, daß der Sezierte zugleich an einer chronischen Hautkrankheit litt. Virchow fand bei der Sektion eines 24jährigen Bluters eine in ihrem ganzen Verlaufe dünnwandige und enge Aorta; mikroskopisch konnte er außer Verfettung der Intima keine Veränderung an den

Gefäßen, weder an den großen und kleinen Arterien, noch an den Capillaren feststellen.

Außer auf an den Gefäßen gefundene Veränderungen achtete man auch besonders auf abnorme Befunde am Herzen. Eine Hypertrophie des ganzen Herzens fand Schünemann, Gavoy und Schönlein; andere fanden eine Hypertrophie nur des linken Ventrikels wie Fischer und Besserer; wieder andere abnorme Dünnwandigkeit des rechten Ventrikels wie Grandidier und Schneider. — Von pathologischen Befunden an weiteren inneren Organen von Bluterleichen wird von Schünemann, Spahn, Buß und Virchow eine abnorme Vergrößerung der Milz erwähnt.

Dem Krankheitsbilde der Haemophilie entsprechend wurden bei den Sektionen auch die verschiedensten Arten von Blutungen festgestellt: bald handelte es sich um solche in der äußeren Haut, den Schleimhäuten und der Muskulatur von kleinen Ekchymosen bis zu riesigen Haematomen. So berichtet Mutzenbecher von einer ungeheueren Sugillation des ganzen Brustkorbes bei einem Knaben infolge eines Sturzes und Virchow von einer großen Blutgeschwulst bei einem Bluter, die von der Leistengegend bis zum unteren Drittel des Oberschenkels reichte. Bald fanden sich Blutergüsse in Körperhöhlen; so waren bei einem 44 Stunden alten Knäblein, das Grandidier sezierte, die Bauchhöhle und die Scheidenhäute des Hodens voll von teils geronnenem, teils flüssigem Blute. Mehrmals werden auch Blutergüsse in die Schädelhöhle erwähnt. Cousins berichtet von einem enormen, sich sehr hoch am Gehirn nach aufwärts erstreckenden Blutextravasat an der linken Seite der Schädelbasis; Liedbeck von einem Bluterguß an der Schädelbasis und zwischen den weichen Hirnhäuten infolge eines Stoßes gegen die rechte Schläfengegend bei einem 16jährigen Bluter; Traneus von einer Blutung in die Gehirnventrikel bei einem 2jährigen Kinde. Bald hatte eine Blutung in das Gewebe innerer Organe stattgefunden. So fand Mutzenbecher in dem bereits erwähnten Falle einen blutigen Erguß im Lungengewebe und Cousins in dem ebenfalls

schon erwähnten Falle haemorrhagische Herde im linken Stirnhirn.

Ein sich an den letzteren Fall anschließender kam vor kurzer Zeit im hiesigen pathologischen Institute zur Sektion. Ein zu Lebzeiten das Krankheitsbild der Haemophilie bietender Arzt starb plötzlich im Alter von 42 Jahren. Bei der Sektion ergab sich folgender Befund:

Leiche eines mittelgroßen, kräftigen Mannes. Totenstarre an den oberen Extremitäten gelöst, an den unteren noch vorhanden. Ausgedehnte Totenflecken im Bereiche der Haut der Brust, des Halses, der rechten und linken Schultergegend, der Stirne, Wangen und des Nackens. Eine Verletzung oder Narbe im Bereich der Kopfhaut ist nicht nachzuweisen. Panniculus adiposus an Brust und Bauch gut entwickelt. Muskulatur hellbräunlich, auf dem Schnitte saftreich. Situs der Bauchhöhle gehörig. Peritoneum feucht. Blase stark gefüllt, überragt mit ihrem Scheitel den Beckeneingang um die Breite von 4 Querfingern. Zwerchfellstand beiderseits unterer Rand der 4. Rippe. Nach Abnahme des Sternums erscheinen die vorderen Ränder der beiden Lungen gebläht, die der Oberlappen berühren sich in der Medianlinie. Lungen mit der Brustwand nicht verwachsen. Im rechten Pleuraraum eine geringe Menge blutig gefärbter Flüssigkeit. Thymusfettkörper gut entwickelt; auf Einschnitten finden sich keine makroskopisch nachweisbaren Reste von Drüsengewebe. In den Venen der oberen Thoraxapertur flüssiges Blut. Im Herzbeutel ungefähr 5 ccm blutig gefärbter Flüssigkeit. Auf dem Pericardium parietale und viscerale multiple kleine, punktförmige Blutaustritte.

Herz von gehöriger Größe, von quadratischer Form. Spitze des Herzens im wesentlichen vom linken Ventrikel gebildet. Die Wandung des rechten Ventrikels schlaff, die des linken mäßig kontrahiert. Ostia venosa von normaler Weite. Die Sektion der Herzhöhlen ergibt starke Fäulnisimbibition des Endocards des rechten wie des linken Herzens. Klappen des rechten Herzens zart. Im Aortenzipfel der Mitralis, hart unterhalb der hinteren Aortenklappe, einige gelbliche, fleckige Verdickungen des Endocards. In der

rechten Aortenklappe, in ihren nach links gelegenen Teilen, hart am Klappenansatz eine walzenförmige Verdickung. Die Aortenklappen sonst zart, gut beweglich. Beide Kammerhöhlen weit in ihrem Lumen. Die Herzmuskelwand auf dem Schnitt hellbräunlich; Konsistenz etwas schlaff. Trabekel, besonders der linken Kammer, etwas abgeplattet. Coronargefäße in ihren größeren Aesten ohne Besonderheiten. Intima des Anfangsteiles der Aorta in diffuser Weise blutig imbibiert; vereinzelte stecknadelkopfgroße, glatte Erhebungen in derselben.

Linke Lunge: Gefäße des Hilus ohne Besonderheiten. Bronchiale Lymphdrüsen nicht vergrößert, auf dem Schnitte saftreich, stark anthrakotisch. Im Bronchialbaum blutig tingierte, schaumige Flüssigkeit. In der Pleura des linken Oberlappens finden sich multiple punktförmige Blutungen. Konsistenz beider Lappen der linken Lunge in den nach hinten gelegenen Abschnitten vermehrt; die nach vorn gelegenen Teile leicht gespannt. Durchschnitte durch den Ober- und Unterlappen ergeben eine bläuliche Farbe des Parenchyms, starken Saftreichtum der Schnittfläche und reduzierten Luftgehalt in den nach hinten gelegenen Abschnitten.

Rechte Lunge: Bronchiale Lymphdrüsen haselnußgroß, in einer derselben multiple kalkige Konkremente in stark anthrakotischem, derbem Gewebe. Im Bronchialbaum derselbe blutig gefärbte, schaumige Inhalt wie links. Die ganze rechte Lunge gedunsen. Alle 3 Lappen von blauroter Farbe, äußerst saftreicher Schnittfläche. Luftgehalt auch hier, besonders in den nach hinten gelegenen Abschnitten, reduziert.

Beide Gaumentonsillen groß, kryptenreich; in einigen der Krypten Pfröpfe; das Gewebe schiefrig. Pharynx und Oesophagus ohne Befund. Schleimhaut des Kehleinganges in Falten gelegt. In der Schleimhaut der Rückwand der Epiglottis multiple flachprominente, bis kleinlinsengroße, rötliche Partieen (Lymphfollikel mit Blutresorption). Schilddrüse in ihren Konturen nicht vergrößert; Gewebe derb; viel Bindegewebe in dem Organ; Schnittfläche ohne Colloidglanz. Paratracheale Lymphdrüsen insgesamt vergrößert,

bis kleinhaselnußgroß; sehr feuchte, bräunlich gefärbte Schnittfläche.

Milz gut um das Vierfache des Normalen vergrößert; stark eingekerbter vorderer Rand. Kapsel gerunzelt; fleckige schwielige Verdickungen in derselben. Die Sektion der Milz ergibt weite Venen; aus denselben entleert sich viel flüssiges Blut. Trabekelzeichnung deutlich; Pulpa fleckig blaurot, dabei von rostiger Farbe.

Zwischen Pars superior des Duodenums und Leberpforte flächenhafte bindegewebige Verwachsungen. Portale Lymphdrüsen vergrößert; auf dem Schnitt saftig, von bräunlicher Farbe. Große Gallengänge ohne Besonderheiten. Gallenblase stark gefüllt mit goldgelber, schleimiger Galle; keine Konkremente; Schleimhaut ohne Besonderheiten. Pfortader und ihre größeren Aeste zeigen nichts besonderes. Leber groß, teigige Konsistenz; Läppchenzeichnung deutlich; blaubräunliche Farbe der Schnittfläche. Lumen der Lebervenen weit; aus denselben entleert sich viel flüssiges Blut. Pankreas groß; weiche, matsche Konsistenz (vorgeschrittene Fäulnis).

Blase enthält reichlich trüben Harn. Schleimhaut im allgemeinen blaß, glatt; an der Rückwand vereinzelte bis stecknadelkopfgroße, flachprominente, durchblutete Gewebspartieen (Follikel mit Blutresorption). Rechte Nebenniere fetthaltige Rinde; Marksubstanz grau, saftig, von normaler Menge. Linke Nebenniere wie die rechte. Linke Niere von normaler Größe; Capsula fibrosa löst sich leicht; auf dem Schnitt livider Farbenton des Parenchyms; gute Zeichnung des Organs; sonst nichts besonderes. Nierenbecken ohne Besonderheiten. Rechte Niere wie die linke. Brust- und Bauchaorta in ihrem Lumen etwas eng; Gefäßwand gut elastisch; Wandung etwas dünn. Diffuse Fäulnisimbibition der Intima des Gefäßes; keine atherosklerotischen Verdikkungen der Gefäßwand. Paraortale Lymphdrüsen vergrößert, auf dem Schnitt schokoladenfarbig. Neben dem Aortenbogen, hart an der Abgangsstelle der linken Subclavia findet sich eine taubeneigroße Geschwulst von derber Konsistenz; auf dem Schnitt ist sie von dunkelblauschwarzer Farbe mit ver-

einzelten grauweißen, unregelmäßig begrenzten Einlagerungen.

Magen groß, enthält schwärzliche, flüssige, mit Speisebrocken vermengte Massen. Schleimhaut fleckig hyperämisch. In der Schleimhaut eine Menge bis kleinstecknadelkopfgroßer, prominenter, weißlicher Knötchen (hypertrophische Follikel). Duodenum in seinem Lumen weit; Schleimhaut aufgelockert, ödematös. Auch in der Pars superior des Duodenums finden sich dieselben kleinen, leicht prominenten, stecknadelkopfgroßen, weißlichen Knötchen wie im Magen.

Die Sektion des Dünndarms ergibt viel Schleim auf der Schleimhaut des oberen Jejunums; auf den Faltenhöhen findet sich eine leichte Hyperämie, sonst kein Befund. Die Appendix klein. Sektion des Dickdarms ergibt keinen besonderen Befund.

Samenblasen, Prostata, Samenleiter, Hoden und Nebenhoden ohne Besonderheiten. Drüsen der Radix mesenterii nicht vergrößert, auf dem Schnitt bräunlich, sonst kein Befund.

In der Kopfschwarte nichts von frischeren oder älteren Blutungen nachweisbar; auch zeigen das Periost, sowie die Knochen des Schädeldaches nichts besonderes. Schädeldach von normaler Dicke; wenig Diploe. Dura mater nicht mit der Innenfläche des Schädeldaches verwachsen, in ihrem Spannungsgrade etwas vermehrt. Im Sinus sagittalis superior, in seinen nach hinten gelegenen Teilen, Blutgerinnsel. Innenfläche der Dura mater oberhalb der Großhirnhemisphären etwas trocken. Im Subduralraum der Hirnbasis Liquor in normaler Menge. Sinus der Hirnbasis leer. An der Innenfläche der Knochen des Schädeldaches, sowie der Knochen der Hirnbasis kein pathologischer Befund. Relief der Großhirnrinde normal, dagegen zeigt die Inspektion der Hirnbasis die Konturen der Brücke verbreitert, die Oberfläche abgeflacht; auch der proximale Teil der Medulla oblongata erscheint in seinen Konturen verbreitert. Die Gefäße der Hirnbasis zart in ihrer Wandung, ihr Lumen größtenteils kollabiert. Die einzelnen Aeste werden, so weit dies angängig

ist, verfolgt, doch finden sich nirgends Verdickungen der Gefäßwand; man hat im Gegenteil den Eindruck, daß die Wandung besonders der kleinen arteriellen Gefäße abnorm dünn ist. Hirn schwer. In den Seitenventrikeln wenig klarer Liquor. Hirnmasse der Großhirnhemisphären auf dem Schnitte feucht, weich. Stammganglien und Hirnschenkel ohne Besonderheiten. Die Sektion der Brücke ergibt einen großen blutigen Erweichungsherd, welcher die ganze Markmasse der Brücke bis auf einen dünnen corticalen Randsaum vollständig zerstört hat. Dieser Erweichungsherd setzt sich in die Substanz der Medulla oblongata fort; sein hinteres Ende entspricht ungefähr der Lage der Eminentia facialis am Boden der Rautengrube. Der Boden der Rautengrube selbst intakt, leicht in das Lumen des vierten Ventrikels vorgewölbt. Die distalen Partieen der Medulla oblongata stark ödematös. Sektion des Kleinhirns ohne Besonderheiten. Dura mater spinalis an der Innenfläche feucht; pialer Ueberzug des Rückenmarkes ohne Besonderheiten. Die Markmasse des Rückenmarkes selbst weich, über die Schnittfläche stark vorquellend. Das Mark wird durch eine Serie von Horizontalschnitten seziert; ein weiterer pathologischer Befund ist hier nicht zu erheben.

Anatomische Diagnose: Blutiger Erweichungsherd der Brücke und der vorderen Hälfte des verlängerten Markes. Oedem der Hirnsubstanz. Hypoplastische Wandentwicklung der arteriellen Gefäße des Gehirns. Enge Aorta. Dilatation des Herzens. Punktförmige Blutungen des Pericards. Oedem der Lungen. Blutresorption und hämorrhagische Infarcierung der paraortalen, einer hinteren oberen mediastinalen und der paratrachealen Lymphdrüsen. Acute Stauungsleber. Hochgradiger Milztumor und Hämochromatose der Milz.

Welche von den vorstehenden Befunden dürfen wir nun als mit der Haemophilie im Zusammenhang stehend betrachten, und geben uns dieselben vielleicht Aufschluß über das Wesen der Haemophilie?

Die Angabe verschiedener Autoren, daß bei Bluterleichen die Totenstarre besonders stark ausgeprägt sei, war für unseren Fall nicht zutreffend. Ebenso handelte es sich nicht

um einen jener Fälle, bei denen das ganze Blut flüssig blieb; denn wenn auch aus den Venen der oberen Thoraxapertur, sowie den Milz- und Lebervenen sich reichliche Mengen flüssigen Blutes ergossen, so fanden sich doch an anderen Stellen, wie im Herzen und im Sinus sagittalis superior, Blutgerinnsel. Auch die am Herzen festgestellte Dilatation der Ventrikel steht wohl mit der Haemophilie in keinem ursächlichen Zusammenhange. Charakteristisch für Haemophilie sind jedoch die an den Gefäßen gefundenen Veränderungen, sowie die dadurch hervorgerufenen Befunde. So spricht der starke Blutreichtum der Lymphdrüsen, der von Blutungen in den Wurzelgebieten derselben herrührt, für eine abnorme Durchlässigkeit der dort befindlichen kleinen Gefäße. Auch die ausgedehnten Totenflecken an der oberen Körperhälfte, die in der rechten Pleurahöhle und im Herzbeutel sich befindliche blutig gefärbte Flüssigkeit, die die Schleimhaut des Bronchialbaumes bedeckende blutig tingierte Flüssigkeit, die auf der Pleura des Oberlappens der linken Lunge sowie auf beiden Pericardblättern sich befindlichen multiplen punktförmigen Blutaustritte, die starke Imbibition des Endocards und der Aortenintima, endlich die blaurote Farbe beider Lungen, der Milz und des sich neben der Aorta befindlichen geschwulstartigen Gebildes lassen sich vielleicht in Zusammenhang mit einer außergewöhnlichen Durchlässigkeit der Gefäße für Blut oder Blutfarbstoff bringen. Diese abnorme Durchlässigkeit bezw. Brüchigkeit der Gefäße gab auch den Anlaß zu der zur Todesursache gewordenen, durch die Ruptur eines Arterienastes verursachten Blutung in der Brücke und dem verlängerten Mark. In erster Linie würde man ja beim Auffinden des blutigen Erweichungsherdes in den erwähnten Hirnteilen an die häufigste Ursache derartiger zu weit gehender Zerstörung der Hirnsubstanz führender Gefäßrupturen, an die Atherosklerose denken, zumal auch das Alter und der besonders geistige Arbeit erfordernde Beruf in diesem Falle dafür sprechen würden. Aber wie bereits im Protokolle erwähnt lagen nirgends, abgesehen von ganz minimalen, hierher zu rechnenden Veränderungen am Aortenzipfel der Mitralis, der rechten Aortenklappe und dem Anfangsteile der Aorta, die geringsten Zeichen einer auch nur

im Beginne befindlichen Atherosklerose vor, vor allem waren die Hirngefäße vollkommen frei; dagegen fand sich eine abnorme Dünnwandigkeit und Zartheit der Hirnarterien. Dieselbe dünne Beschaffenheit der Wandung zeigte sich auch an der Aorta, bei der außerdem eine sich auf ihren ganzen Verlauf erstreckende auffallende Enge dazukommt.

Dieser makroskopische Befund einer abnorm dünnen Wandung der Aorta und der Hirnarterien wird durch den mikroskopischen bestätigt, indem sich eine besonders die Media und Intima dieser Gefäße betreffende abnorme Dünnwandigkeit feststellen ließ. Ueber die Dicke der Adventitia läßt sich nur schwer ein genaues Urteil abgeben, da dieser Teil der Wandung aufgelockert und bei der Herausnahme aufgesplittert ist. Bei der Messung der Dicke der Schichten eines Stückes der Arteria cerebri media unseres Falles und eines der gleichen Stelle dieses Gefäßes entsprechenden normalen Stückes von einem 41jährigen Manne ergaben sich in Mikren ausgedrückt folgende Zahlen: Intima des normalen Stückes 35—40 (an verschiedenen Stellen der Circumferenz), des hämophilen 20, Media des normalen 90—100, des hämophilen 50—70, Adventitia des normalen 70—80, des hämophilen 30—40. Als entsprechende Zahlen für die Arteria aorta fanden sich 70—80 gegenüber 50—60, 1100—1150 gegenüber 650—800 und 500—700 gegenüber 60—90. Bei der Färbung auf elastische Fasern zeigt sich, daß die Menge des elastischen Gewebes in normalem Verhältnisse zur Dicke der Wandung steht und die elastischen Fasern selbst weisen keine morphologischen Veränderungen auf; ferner finden sich in den Gefäßwandungen keine entzündlichen Einlagerungen.

Auch bei den übrigen Organen wird der makroskopische Befund durch den mikroskopischen bestätigt und ergänzt. So ergibt die Untersuchung einer paraortalen Lymphdrüse neben einer gering verdickten und stärker als normal zellhaltigen Kapsel des Organs stark ausgedehnte, strotzend mit Blut gefüllte Kapselgefäße. Auch in den Randsinus befinden sich eine Menge roter Blutkörperchen und an verschiedenen Stellen zeigen sich kleinere und größere Blutungen im Parenchym der Randfollikel und der Markstränge. In den Marksinus liegen neben einer Anzahl kohlenpigment-

führender viele haemosiderofere Zellen, sowie vereinzelte Zellen vom Charakter der Megakaryocyten des Knochenmarkes. Eine cervikale Lymphdrüse zeigt kleine Blutungen im perikapsulären Fettgewebe; die Sinuse des Organs, sowie größere Strecken der Rinden- und Marksubstanz erweisen sich strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, ja an einzelnen Stellen macht das Gewebe direkt den Eindruck einer totalen haemorrhagischen Infarcierung. Der im Sektionsprotokolle erwähnte Lymphdrüsentumor neben der Aorta erweist sich mikroskopisch als fibrös induriertes Gewebe; an einigen Stellen desselben sind noch Reste lymphadenoider Substanz in Form rundlicher Knötchen nachweisbar, die aus kleinen Lymphocyten bestehen. Das Gewebe selbst ist von kleineren und größeren Blutungsherden durchsetzt, größere Strecken desselben direkt haemorrhagisch infarciert. Einen ähnlichen Befund wie die Lymphdrüsen bieten auch die Tonsillen. Dieselben sind reich an Krypten, in denen sich zelliger Detritus befindet, und auch hier ist das Gewebe an einzelnen Stellen durchblutet; jedoch finden sich nur ganz wenige haemosiderinpigmentierte Zellen im Vergleiche zur Menge und Reichlichkeit der im Gewebe vorhandenen roten Blutkörperchen. Die Milz enthält in ihrer Pulpa sehr reichlich rote Blutkörperchen; daneben finden sich auch haemosiderinführende Zellen, sowie zahlreiche eosinophilgekörnte Leukocyten. An den Nieren, die schon fortgeschrittene Fäulnis zeigen, findet sich eine starke Blutfüllung der Kapillaren besonders in der Marksubstanz; sonst nichts abnormes. Ebenso sind die Kapillaren der im übrigen einen normalen Befund bietenden Leber stark mit Blut gefüllt.

Die bei diesem Falle makroskopisch wie mikroskopisch erhobenen Befunde machen es also wahrscheinlich, daß bei den haemophilen Blutungen neben der durch Thrombokinasemangel bedingten verminderten Gerinnbarkeit des Blutes auch Veränderungen an den Gefäßen und zwar eine abnorme Dünnwandigkeit derselben eine Rolle spielen. Dieser abnormen Dünnwandigkeit wären dann die bald von selbst, bald infolge geringfügiger Anläße auftretenden Gefäßrupturen, sowie die spontanen, ohne nachweisbare Läsion der Gefäßwand sich einstellenden Blutungen

zuzuschreiben. Ein gleichzeitig vorhandenes abnorm enges und dadurch den Blutdruck steigerndes arterielles Gefäßsystem würde das Zustandekommen dieser Blutungen noch begünstigen.

Wenn es nun endlich gelungen zu sein scheint, einen Einblick in die Ursachen der haemophilen Blutungen zu tun, so harrt bei dieser Krankheit doch noch manches Rätsel der Lösung; ich brauche nur an die Vererbung durch die gesunden Töchter auf die Enkel oder an das Auftreten von Fällen von Haemophilie in bis dahin von dieser Krankheit verschonten Familien zu erinnern.

Bezüglich der Literatur verweise ich auf die Zusammenstellungen bei Grandidier, Die Haemophilie, Leipzig 1877 und bei Morawitz und Lossen, Ueber Haemophilie, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 94.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Borst für die Ueberweisung der Arbeit sowie die Uebernahme des Referates und Herrn Prof. Dr. A. Schminke für seine freundliche Unterstützung vielmals danken.

Lebenslauf.

Geboren am 30. November 1884 zu Nürnberg, besuchte ich, Hermann Lorenz, die 3 Vorbereitungsklassen der städtischen Handelsschule zu Nürnberg, sodann das K. Neue Gymnasium ebenda, das ich Juli 1903 mit dem Zeugnis der Reife verliess Nachdem ich 1903/04 meine militärische Dienstpflicht erfüllt hatte, studierte ich in Erlangen, München und Freiburg i. Br. Medizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich in Erlangen im Frühjahr 1907 ab; im Juli 1911 bestand ich in Freiburg i. Br. die ärztliche Prüfung. Als Medizinalpraktikant war ich am städtischen Krankenhause links der Isar, am pathologischen Institut und an der chirurgischen Kinderklinik zu München beschäftigt.